

## AMENDMENT # 2 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT

This Amendment # 2 (the “**Amendment**”) dated 04 Dec 2020 to the **CLINICAL TRIAL AGREEMENT**, dated 18 Feb2019 (the “**Agreement**”) for the clinical study conducted in accordance with the Protocol ID-054-304 (REACT) titled: “ A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 study to assess the efficacy and safety of clazosentan in preventing clinical deterioration due to delayed cerebral ischemia (DCI), in adult subjects with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) ” and any amendments thereto (the “**Study**”), has been concluded by and between:

**Idorsia Pharmaceuticals Ltd**, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (“**IDORSIA**”)

And

**University Hospital Plzen**, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň, Czech Republic (“**INSTITUTION**”)

And

**Doc. MUDr. Vladimír Přibáň, PhD.**, XXX Plzeň, Czech Republic (the “**INVESTIGATOR**”)

(Each a “**Party**” and collectively the “**Parties**”)

The Parties hereby agree to amend the Agreement as follows:

1. The Payment Schedule enclosed to the Agreement as Exhibit A shall be replaced by the Payment Schedule enclosed to this Amendment as Exhibit for the changes described in this Amendment.
2. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect including other agreed payments and conditions which remain unchanged in the Exhibit included in the previously agreed Agreement.
- 3.

## DODATEK # 2 K SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Tento dodatek # 2 (dále jen „**Dodatek**“) ze dne 04 prosince 2020 k **SMLOUVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ**, ze dne 18Feb2019 (dále jen „**Smlouva**“) ke klinickému hodnocení prováděnému v souladu s Protokolem ID-054-304 (REACT) s názvem: „Prospektivní multicentrické dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku clazosentan v prevenci zhoršení klinického stavu v důsledku pozdní mozkové ischemie (DCI) u dospělých subjektů se subarachnoidálním krvácením z aneurysmatu (aSAK)“ a všechny jeho dodatky (dále jen „**Klinické hodnocení**“) byl uzavřen mezi:

**Idorsia Pharmaceuticals Ltd**, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Švýcarsko (dále jen „**IDORSIA**“)

a

**Fakultní nemocnice Plzeň**, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň, Česká Republika (“**INSTITUTE**”)

a

**Doc. MUDr. Vladimír Přibáň, PhD.**, XXX Plzeň, Česká Republika (dále jen „**ZKOUŠEJÍCÍ**“)

(jednotlivě označovaní jako „**strana**“ nebo společně jako „**strany**“)

Smluvní strany se tímto dohodly, že Smlouvu pozmění takto:

1. Harmonogram plateb připojený k této Smlouvě jako Příloha A se nahrazuje Harmonogramem plateb připojeným k této Smlouvě jako Příloha ke změnám popsaným v tomto Dodatku..
2. Tento Dodatek se připojuje k této Smlouvě a je její součástí. S výjimkou ustanovení uvedených v tomto Dodatku zůstávají všechny ostatní podmínky Smlouvy v platnosti, včetně dalších smluvně dohodnutých plateb a podmínek, které zůstávají nezměněné dle Přílohy, která je součástí dříve uzavřené Smlouvy

Done in three (3) originals, two originals for the institution and one original for Idorsia.

Vyhotoveno v počtu [tři (3)] stejnopisů, přičemž dva stejnopisy obdrží Instituce a jeden stejnopis Idorsia.

#### INSTITUTION/ ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ

By/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

#### IDORSIA

By/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

#### INVESTIGATOR/ ZKOUŠEJÍCÍ:

By/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

#### And/ a

By/ Podpis: \_\_\_\_\_

Name/ Jméno:

Title/ Funkce:

Date/ Datum: \_\_\_\_\_

#### REVISED EXHIBIT:

**This Amendment makes the following changes to the already agreed EXHIBIT:**

##### **Changes to the Visit Payments Table:**

As of Protocol Version 4 of 07 January 20 the End of Study (EOS) has changed from the Week 12 visit to the Week 24 phone call visit.

As a consequence, the following changes are implemented through this Amendment to the visit table previously agreed:

##### 1) **Visit 19-Week 12:**

-Initially Agreed Visit Table: This visit was already included in the initially agreed payment exhibit and was referred to as the **Week 12-End of Study Visit**.

-Revised Visit Table: With this current Agreement Amendment the reference to "End of Study" has been removed, as depending under which protocol a study subject is enrolled, the EOS will either be Week 12 or the newly added Visit 20-Week 24.

- Initially Agreed Visit Table: Visit 19-Week 12 included a fee for the employment status collection at Month 6.

-Revised Visit Table: Visit-19-Week 12 fee will remain unchanged. The fee for the employment

#### UPRAVENÁ PŘÍLOHA:

**Tento Dodatek provádí následující změny k již dohodnuté PŘÍLOZE:**

##### **Změny v tabulce plateb návštěv:**

Dle protokolu verze 4 ze dne 7. ledna 2020 se změnila Návštěva ukončení studie (End of Study, EOS) z návštěvy ve 12. týdnu na telefonickou návštěvu ve 24. týdnu.

Proto se tímto Dodatkem provádí následující změny v dříve dohodnuté tabulce návštěv:

##### 1) **Návštěva 19 - Týden 12:**

-Původní tabulka návštěv: Tato návštěva již byla obsažená v původně dohodnuté příloze týkající se plateb a byla označena jako **Týden 12 - Návštěva k ukončení studie**.

-Upravená tabulka návštěv: S tímto aktuálním Dodatkem ke smlouvě byl odstraněn odkaz na „ukončení studie“ (End of Study, EOS). V závislosti na verzi protokolu, podle které je subjekt do klinického hodnocení zařazen, proběhne EOS buď během návštěvy ve 12. týdnu nebo během nově přidané návštěvy 20 ve 24. týdnu.

status collection will not be moved to Visit 20-Week 24 even though the employment status is collected at Week 24.

Only reference to the collection of employment status has been removed from the Visit 19-Week 12 visit in the Visit table below to avoid misunderstanding.

2) **Visit 20-Week 24:**

-Initially Agreed Visit Table: Did not include Visit 20-Week 24 (Visit 19-Week 12 was EOS Visit).

-Revised Visit Table: Visit 20-Week 24 has been added as an additional visit as of protocol version 4 Week 24 is the EOS Visit. A fee is added for the conduct of the EQ5D Interview, safety follow up & corresponding eCRF completion. A fee for the employment status collection is already covered by Visit 19-Week 12.

-Původní tabulka návštěv: Návštěva 19 ve 12. týdnu zahrnuje poplatek za sběr stavu zaměstnanosti v měsíci 6.

-Upravená tabulka návštěv: Poplatek v rámci Návštěvy 19 ve 12. týdnu se nemění. Poplatek za sběr statusu zaměstnanosti se nepřesouvá do Návštěvy 20 ve 24. týdnu, i když status zaměstnanosti se zjišťuje v týdnu 24.

Aby nedošlo k nedorozumění, byl z níže uvedené tabulky odstraněn odkaz na sběr statusu zaměstnanosti z Návštěvy 19 ve 12. týdnu.

2) **Návštěva 20 - 24. týden:**

-Původní tabulka návštěv: Neobsahovala Návštěvu 20 ve 24. týdnu (Návštěva 19 ve 12. týdnu byla návštěvou EOS - ukončení studie).

-Upravená tabulka návštěv: Návštěva 20 ve 24. týdnu byla přidána jako dodatečná návštěva podle protokolu verze 4 a tato návštěva ve 24. týdnu je návštěva EOS - ukončení studie. Přidává se poplatek za provedení rozhovoru EQ5D, následného sledování s ohledem na bezpečnost & dokončení příslušného eCRF. Poplatek za sběr stavu zaměstnanosti je již zahrnutý v Návštěvě 19 ve 12. týdnu.

Visit Number / Name	Visit Fee & currency
Visit 1-Screening*	
Visit 2-Randomization	
Visit 3-Treatment Day 1	
Visit 4-Treatment Day 2	
Visit 5-Treatment Day 3	
Visit 6-Treatment Day 4	
Visit 7-Treatment Day 5	
Visit 8-Treatment Day 6	
Visit 9-Treatment Day 7	
Visit 10-Treatment Day 8	
Visit 11-Treatment Day 9	
Visit 12-Treatment Day 10	
Visit 13-Treatment Day 11	
Visit 14-Treatment Day 12	
Visit 15-Treatment Day 13	

Číslo návštěvy / Název	Poplatek návštěvu & měna za
Návštěva 1-Screening*	
Návštěva 2-Randomizace	
Návštěva 3-Den léčby 1	
Návštěva 4-Den léčby 2	
Návštěva 5-Den léčby 3	
Návštěva 6-Den léčby 4	
Návštěva 7-Den léčby 5	
Návštěva 8-Den léčby 6	
Návštěva 9-Den léčby 7	
Návštěva 10-Den léčby 8	
Návštěva 11-Den léčby 9	
Návštěva 12-Den léčby 10	
Návštěva 13-Den léčby 11	
Návštěva 14-Den léčby 12	

Visit 16-Treatment Day 14	
Visit 17-24 h safety FU Period (includes End of Treatment (EOT))	
Visit 18-Extended FU Period	
Visit 19- Week 12	
Visit 20-Week 24	
<b>Total per Study Subject based on 14 days treatment</b>	

\*Inclusive of fees for completion of pregnancy testing and MoCA.

#### **Changes to the Table ‘Specific Procedures: CTs and Angiograms’**

To the below already agreed table in the Agreement the following change is made with this Amendment:

-The item **Supportive Data** has been added:

For study subjects who become unevaluable for neurological scales and potentially meeting the primary endpoint, supportive images, if available, may be sent to the imaging vendor for assessment by the Central Event Committee. These supportive images are images which are acquired as per site’s routine. A fee per subject has been included in the table below to compensate for the effort to provide the image(s) to the imaging vendor. Any related courier costs related to shipment of such images are paid by Idorsia. No fee is included for acquiring such images as the images, if any, are acquired as per site’s routine practice and not requested to be acquired by the protocol.

Supportive Data Images fee will be included in the overview of images due for payment sent to sites by DrugDev. The site will submit an invoice for payment to DrugDev.

Návštěva 15-Den léčby 13	
Návštěva 16-Den léčby 14	
Návštěva 17-24h bezpečnostní období následného sledování (zahrnuje ukončení léčby (EOT))	
Návštěva 18-Rozšířené období následného sledování	
Návštěva 19-Týden 12	
Návštěva 20-Týden 24	
<b>Celkem za subjekt klinického hodnocení na základě 14 denní léčby</b>	

\*Včetně poplatků za dokončení těhotenských testů a MoCA.

#### **Změny v tabulce ‘Specifické postupy: CT a angiogramy’**

V níže uvedené dohodnuté tabulce je tímto Dodatkem provedena následující změna ve Smlouvě:

-Byla přidána položka **Podpůrná data**:

Pro subjekty klinického hodnocení, které z pohledu neurologických škál nelze vyhodnotit a kteří potenciálně splňují primární cílový ukazatel (primary endpoint), lze poslat podpůrné snímky dodavateli snímkování pro vyhodnocení Centrální komisí, pokud jsou takové snímky k dispozici. Tyto podpůrné snímky jsou snímky, které byly získány v rámci běžné praxe pracoviště. Poplatek za subjekt je uvedený v tabulce níže. Obsahuje kompenzaci za práci s doručením snímku/snímků poskytovateli snímkování. Veškeré související kurýrní náklady spojené s dopravou takových snímků hradí Idorsia. Za pořízení takových snímků není uvedený poplatek, protože snímky, pokud existují, se získávají v souladu s běžnou praxí pracoviště a jejich pořízení není požadováno protokolem.

Poplatek za snímky s podpůrnými daty bude zahrnutý v přehledu snímků k proplacení zaslaném na pracoviště společností DrugDev. Pracoviště odešle fakturu k proplacení do DrugDev.

Fee for specific procedure performed in accordance with the Protocol	Fee & currency	Comment
CTA prior to randomization (early treatment group only)		Either CTA or DSA performed and sent to the imaging vendor.
DSA prior to randomization (early treatment group only)		Either CTA or DSA performed and sent to the imaging vendor.
CT 24 hours prior to randomization		
CTA performed following an episode of neurological deterioration		Either CTA or DSA performed and sent to the imaging vendor.
DSA performed following an episode of neurological deterioration.		Either CTA or DSA performed and sent to the imaging vendor.
CT performed following an episode of neurological deterioration.		
CT Day 16 post study drug initiation		
<b>Supportive Data:</b> Images provided to imaging vendor as supportive data. Fee paid per subject for which images are submitted for.		

Poplatek za specifické postupy prováděné v souladu s protokolem	Poplatek & měna	Poznámka
CTA před randomizací (pouze skupina s včasnou léčbou)		Je provedeno buď CTA nebo DSA a odesláno dodavateli snímkování.
DSA před randomizací (pouze skupina s včasnou léčbou)		Je provedeno buď CTA nebo DSA a odesláno dodavateli snímkování.
CT 24 hodin před randomizací		
CTA provedené po epizodě zhoršení neurologického stavu		Je provedeno buď CTA nebo DSA a odesláno dodavateli snímkování.
DSA provedené po epizodě zhoršení neurologického stavu.		Je provedeno buď CTA nebo DSA a odesláno dodavateli snímkování.
CT provedené po epizodě zhoršení neurologického stavu.		
CT den 16 po nasazení hodnoceného léčebného přípravku		
<b>Podpůrná data:</b> Snímky poskytnuté dodavateli snímkování jako podpůrná data. Poplatek zaplacený za subjekt, pro který jsou snímky dodávány.		